ESTRATTO

DALLA

Rivista Critica di Clinica Medica

Anno XI

FIRENZE, 1910

Clinica Medica generale del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze

diretta dal Sen. Prof. P. GROCCO.

DELLA MIASTENIA GRAVE

E DELLA PATOGENESI MIOPATICA DEI SUOI SINTOMI PRINCIPALI.

CESARE FRUGONI

Aiuto.

FIRENZE

Società Tipografica Fiorentina

33 — Via San Gallo — 33

1910

Con i più cordiali sal
e congratulazioni per la bella
produzione sua
Fr.

ESTRATTO

DALLA

Rivista Critica di Clinica Medica

Anno XI

FIRENZE, 1910

Clinica Medica generale del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze
diretta dal Sen. Prof. P. GROCCO.

DELLA MIASTENIA GRAVE

E DELLA PATOGENESI MIOPATICA DEI SUOI SINTOMI PRINCIPALI.

CESARE FRUGONI

Aiuto.

FIRENZE
Società Tipografica Fiorentina
33 — Via San Gallo — 33

1910

Clinica Medica Generale del R. Istituto di Studi Superiori
di Firenze, diretta dal Sen. Prof. P. Grocco.

Della miastenia grave

e della patogenesi miopatica dei suoi sintomi principali.

CESARE FRUGONI

Aiuto.

In una memoria pubblicata nel 1907, in base ai resultati di personali ricerche ad al commento critico dei dati di fatto concreti allora a nostra disposizione, sono venuto a conclusioni affatto discordanti da quelle prima generalmente ammesse, ponendo la questione sotto un punto di vista diverso alla stregua del quale ho tentato di fornire una soddisfacente interpretazione della sintomatologia del morbo di *Erb* e *Goldflam* o miastenia grave.

I punti fondamentali di tale mia monografia si possono schematicamente ridurre a queste tre proposizioni che discuteremo più avanti:

1° Non risulta provato che il sistema nervoso sia nel morbo di *Erb* anatomicamente alterato o compromesso, nè esistono dati di fatto *probativi* i quali *dimostrino* che l'affezione è una malattia del sistema nervoso;

2° la miastenia grave è — anatomicamente almeno — una malattia del sistema muscolare striato, il quale si mostra disseminatamente compromesso nelle sue varie sezioni, secondo una particolare impronta istologica;

3° la maggior parte dei suoi sintomi (astenia, crisi cosiddette bulbari, ecc.) può trovare

semplice spiegazione tenendo presenti le condizioni anatomiche e quindi funzionali del sistema muscolare.

E poichè da allora le nostre nozioni si sono alcun poco allargate e accanto ai molti che si sono schierati per la dottrina muscolare dei sintomi miastenici, facendo proprie le precedenti mie conclusioni, altri si sono diversamente espressi e siccome altresì nell'ambito dei fatti l'accordo ancora non è completamente raggiunto, così parmi utile cosa prendere di nuovo brevemente in esame l'interessante problema. E ciò faccio tanto più volentieri in quanto che la considerazione di nuovi fatti recentemente acquisiti e di ulteriori osservazioni mie e di altri mi offre opportunità di sviluppare qualche mio particolare modo di vedere e — considerando i vari lati della questione — di riassumere quelle conclusioni che ci è per ora permesso di razionalmente formulare. A scopo di brevità pertanto mi limiterò a prendere in esame soltanto le pubblicazioni successivamente apparse in questi due anni tacendo di quanto fu antecedentemente pubblicato e che trovasi esposto e discusso nella citata memoria. E procurerò di distintamente trattare l'anatomia patologica dapprima, la patogenesi dei sintomi dipoi e infine la patogenesi della stessa affezione morbosa, secondo una distribuzione di materia che può senza dubbio sembrare scolastica e pesante, ma che non ha altro scopo se non la precisione, affinchè punto per punto possa dirsi nettamente quanto si sa o si può precisare e quanto ignoriamo, sì da conseguire la maggior possibile chiarezza.

I.

Che il sistema nervoso non sia in questa malattia in modo speciale alterato o compromesso, è affermazione che ha trovato nelle indagini successive e non ostante l'applicazione dei più fini metodi di ricerca, la più solida conferma giacchè in questo senso depongono tutti

i reperti istologici resi da allora di pubblica ragione, solo *Mandelbaum* e *Celler* avendo riferito di piccoli infiltrati linfocitari perivasali nel midollo del loro caso. Se non che il loro stesso disegno all'evidenza dimostra che tutto si riduce alla semplice presenza di parecchi linfotici nella loro sede naturale e cioè nello spazio linfatico perivasale, quale si ha talora in condizioni anche del tutto normali e spesso poi nelle autopsie delle più varie forme morbose; gli AA. stessi del resto non attribuiscono al reperto alcun speciale valore, sì che sulla constatata negatività di reperti a carico del sistema nervoso, parmi che l'accordo non potrebbe desiderarsi migliore. All'opposto invece, nei muscoli dei miastenici (in parte concordando con precedenti ricerche di *Weigert*, *Goldflam*, *Link*, *Buzzard*, *Borgherini*, *Marburg*) furon da me descritti due tipi di alterazioni: 1° presenza di focolai interstiziali specie perivasali costituiti in prevalenza da linfociti e inoltre da elementi connettivali e Plasmazellen, 2° peculiari lesioni a carico delle fibre (atrofia semplice, atrofia degenerativa, degenerazione adiposa, proliferazione nucleare) più o meno profonde e secondo la più irregolare distribuzione, reperti questi che hanno trovata la più generale conferma. E infatti descrissero successivamente i particolari accumuli cellulari e con quasi identiche espressioni *Marinesco* in due casi, *Mandelbaum* e *Celler*, *Boldt*, *Hunn*, *Osann*, *Boudon* e *Levastine*, *Knoblauch*, *Nazari*, *Csiky*, quanti cioè (ad eccezione di *Booth*) ebbero occasione di fare osservazioni istologiche, al che va aggiunto che *Boudon* conferma la presenza di cellule connettivali e di Mastzellen e *Nazari* quella di Plasmazellen per quanto in numero scarso. A proposito delle quali va rilevato che ad eccezione del prof. *Nazari* nessuno applicò i mezzi di colorazione atti e necessari a metterle in evidenza, sì che può bene concludersi che il reperto fu confermato dall' unico A. che ne fece idonea ricerca (*Nazari*) e che negli altri casi non potè farsi constatazione di Plasmazellen giacchè anche se presenti sarebbero sfuggite all' osserva-

zione non essendo state eseguite le uecossarie colorazioni.

E dol pari ebbero conferma la proliforazione a carico de' muscoli interstiziali e del sarcolemma e i fatti atrofico-necrotico-degenerativi delle fibre, inegualmente e irregolarmente disseminati. *Marinesco* per vero, rilevata la presenza di fibre a calibro vario con tendenza alla dissociazione longitudinale e considerovole aumento de' nuclei del sarcolemma, parla di degeneraziono adiposa con invasiono del mioplasma da parte di gocciole grassose, scomparsa della striatura trasversa, fatti di miolisi e omogeinizzazione della fibra che là è più infiltrata di grasso ove più è degenerata; *Boudon* e *Levastine* constatano prolificazione nucleare, regressiono plasmoidalo della fibra con esfogliazione o divisione longitudinale, o — per esser brevi — descrivouo fatti degenerativi anche *Mandelbaum* o *Celler* e *Marburg*, o fatti atrofici *Liefmann* e *Nazari*, mentre infine *Dupréz*, *Pagniez*, *Boudon* e *Levastine*, *Csiky*, parlano anche di sclerosi lieve interfascicolare e *Mandelbaum* e *Celler* di uno stato di fibrosi che riteugono secondario all' atrofia. E a proposito sempre de' muscoli una parola ancora va spesa intorno ad un roperto che ha rocentemente richiamata l'attenziono por opora specialmento di *Knoblauch* il qualo ha descritto in due suoi casi (per biopsia) l' osistenza di « hellon Muskelfasern » caratterizzate da grosso calibro, protoplasma chiaro e povero di granulazioni, uucloi in scarso numero situati di preforenza ai bordi e lo quali « fibre pallide » se riunite in fasci danno al punto esaminato un aspotto chiaro. Tali fibre egli avrebbe osservate particolarmente numerose nei suoi due ammalati, e presenti nelle sezioni di un caso antico di *Arnold* pel quale l'A. crede di poter porre la diaguosi rettrospettiva di morbo di *Erb*, nonchè in quelle di vari casi di miastenia dei quali potè avere preparazioni già allestite. E, indipendentemente per ora dall'eventuale loro valore, il reperto obbiettivo non va trascurato tanto più che ebbe ulteriore conferma da *Marinesco*, nei pazienti

del quale fu trovato un certo numero di fibre pallide specie abbondanti (caso II) nel diaframma, così come del resto già un anno prima del *Knoblauch* io aveva descritto il dato di fatto, giacchè a pag. 45 della mia memoria si legge « i masseteri offrono due cose al rilievo oltre le note già descritte alterazioni : anzi tutto la presenza di *fibre frapposte alle altre di un aspetto chiaro, omogeneo, quasi ialino, malamente tingibili, di volume superiore alla norma e nettamente limitate....* » sì che la descrizione non avrebbe potuto essere maggiormente precisa. Può concludersi quindi che quasi senza eccezione (nel solo caso di *Booth,* che discuteremo più avanti, fanno difetto) si trovano nei muscoli dei miastenici le speciali alterazioni più sopra riassunte, alle quali va aggiunta la presenza di fibre a particolari caratteri « fibre pallide » sulla più o meno frequente ricorrenza delle quali sarebbe prematuro ancora il pronunciarsi.

Le divergenze incominciano allorquando vuolsi passare all' interpretazione dei fatti e la ragione sta — a mio modesto avviso — in due errori di premessa logica : il primo che vengono spesso accolte spiegazioni che danno ragione di parte soltanto dei fenomeni osservati (dei soli focolai ad es. e non delle alterazioni della parte contrattile o viceversa) mentre non dovrà razionalmente riconoscersi verosimiglianza se non a quella che possa spiegaro i fenomeni tutti, ed il secondo che non si sa rinunciare a voler addivenire ad affermazioni più o meno precise sul primum movens dell'affezione anche là dove ancora i fatti non autorizzano a tanto sì che, facilmente abbandonando la sicura terraferma dei fatti, ci si avventura nell' instabile e incerto mare delle ipotesi.

Così *Mandelbaum* e *Celler* e i vari AA. che accolgono la definizione e quindi la interpretazione di « limphorrages » che *Buzzard* ha dato dei noti focolai, non sembrano accorgersi che in tal modo completamente trascurano la proliferazione delle cellule connettivali, le Mastzollen, le Plasmazellen, e sopra tutto poi che non

spiegano le alterazioni atrofico-degenerative a carico delle fibre, che abbiamo vedute del pari frequenti, direi quasi costanti e indubbiamente quindi importanti. Evidentemente la spiegazione per esser attendibile deve essere unica e quindi comune e già il *Marburg* prima della mia memoria e in ispecial modo riferendosi ai reperti da lui ottenuti, si espresse nel senso di ammettere l'esistenza di una « diskontinuierliche degenerative Myositis », ed io, *dimostrata* erronea la primitiva asserzione che si trattasse di metastasi neoplastiche intramuscolari e non sembrandomi -- in base anche alla considerazione della particolare struttura istologica dei focolai e del peculiare comportamento delle fibre — accettabile il concetto suesposto di *Buzzard*, ammisi che le lesioni riscontrate a carico del sistema muscolare stanno verosimilmente a rappresentare un « probabile processo flogistico cronico a lenta evoluzione » ma sulle cause del quale nulla può dirsi di preciso. *Nazari* dichiara però che il numero di Plasmazellen da lui riscontrate è « così scarso da non permettere in base a tale reperto di ritenere i detti focolai di natura infiammatoria » e aggiunge « trattasi di di focolai che pur avendo qualche rassomiglianza con le infiltrazioni parvicellulari delle flogosi croniche, rappresentano un reperto assolutamente sui generis sulla cui natura non credo ci si possa pronunziare ». Ma *Goldflam*, *Hunn*, *Knoblauch*, *Csiky*, però segnalarono anche un certo numero di leucociti polinucleari, ma esistono Plasmazellen, Mastzellen, reazione connettivale, ma i focolai sono quasi sempre perivasali, ma *Knoblauch* si esprime in concordanza perfetta col mio modo di vedere giacchè testualmente conclude (pag. 92) : « Pathologisch-anatomisch stellt sich die Miasthenie als eine *chronische degenerative* (*atrophierende*) *Myositis* dar, wobei die Erscheinungen der *Entzündung*, deren chronischer Charakter in dem Ueberwiegen der Lymphozyten über die Leukozyten zum Ausdruck kommt, zurücktreten ». Non solo, ma anche *Boudon*, a proposito sempre delle lesioni muscolari e pur dichia-

rando che non trattasi di infiammazione, nelle conclusioni del suo lavoro afferma (pag. 103): « Il semble qu'on ne doive les considérer que comme la traduction d'une *irritation lente et cronique du muscle* », ed in analogo modo esprimonsi tutti si può dire gli AA. nel senso di ammettere una lesione muscolare come secondaria ad un'azione lesiva esercitata sui muscoli stessi da un processo morboso male specificabile, ma che è per lo più riferito al fattore intossicazione. Il che appunto concorda con la precedente mia affermazione giacchè tra il significato racchiuso nella espressione « esponente di un probabile processo flogistico cronico a lento svolgimento » (pag. 53), e quello manifestato con le parole « irritation lente et chronique du muscle », « prodotto di irritazione », « stimolo ad azione degenerativa », « azione tossica sul muscolo », ecc., altra differenza non so vedere se non quella che passa fra un concetto chiaramente espresso ed uno che lo è con meno chiarezza. Laddove mi mantenni, e sono mie parole, « nel più stretto riserbo » (pag. 54) è intorno alla natura di tale processo, poichè, dichiarato di « aver riportata l' impressione che i due fatti, focolai e modificazioni delle fibre, dipendano ambedue dallo stesso fattore patologico di fronte al quale il muscolo reagisce con esito nelle constatate alterazioni » (pag. 59), mi son chiesto: « Ma qual'è questo fattore? Indubbiamente una causa morbosa a lenta, subdola estrinsecazione, si che non s' accompagna a reazione febbrile e solo a scarsi o punti fenomeni dolorosi, ma di ignota natura » (pag. 59). E in vari punti ribadisco tale concetto, MAI, *si noti, avendo espresso il dubbio e tanto meno quindi il convincimento che si potesse trattare di forma primitivamente muscolare* come si sarebbe voluto attribuirmi [1], sempre invece manifestando l' opinione che le lesioni fossero *secondariamente* indotte. Ma fedele al programma

---

[1] *Knoblauch* dice ad es.: « *Frugoni* erklärt die Myastenie für eine primäre Erkrankung der quergestreiften Muskulatur ».

di non arrischiare ipotesi di sorta aggiungevo (pag. 60): « ma per ora non siamo in caso di valutare nè il fattore morbigeno agente sui muscoli nè il fattore morbifilo eventualmente insito negli stessi ».

Cumuli linfocitari, come già da *Buzzard* e da *Sitten* in organi vari, furono descritti da *Mandelbaum* e *Celler* nel fegato (che offriva anche modica congestione cronica con atrofia secondaria) e nelle ghiandole surrenali, e da *Marinesco* pure nel fegato (infiltrazione degli spazi portali ad opera di linfotici visibili anche fra le travate delle cellule epatiche), e il loro reperto, secondo *Levi*, verrebbe a sminuire di assai l' importanza e il significato dell'analogo riscontro a carico dei muscoli. Se non che anzi tutto, altre — oltre ai detti focolai — sono le alterazioni muscolari e noi ben l' abbiamo veduto, ed oltre a ciò con questa fondamentale differenza: che mentre nei visceri trattisi di fatti di comune infiltrazione parvicellulare quale si riscontra comunemente e con grande frequenza nelle indagini su materiale umano, e tanto più facilmente spiegabili in quanto coesistono spesso alterazioni parenchimali, sì che non v' è nell' aspetto istologico alcun che di speciale, nei muscoli invece essi costituiscono un reperto affatto particolare, che il *Nazari* dichiara sui generis, da altri riconosciuto come singolare o caratteristico e comunque tale da *conferire al muscolo miastenico una particolare impronta istologica*, sì che chi esaminasse con cognizione di causa una sezione di detti muscoli non potrebbe a meno di manifestare tosto il sospetto di esser dinanzi ad un caso di morbo di *Erb*. Basta questo fatto, mi pare, per autorizzarci a continuare a ritenere lo speciale reperto muscolare come meritevole di considerazione a sè e per non identificarlo con comuni infiltrazioni parvicellulari che non hanno alcun carattere particolare e reperibili generalmente in organi più o meno alterati. Si è — è vero — vagamente accennato da alcuni (*Anaskazy*) a piccoli cumuli cellulari inframuscolari in qualche caso di morbo di *Ba-*

sedow, e alcun che di simile, ma in assai minor proporzione ha raffigurato il *Catòla* nel morbo di *Parkinson*, ma alterazioni veramente corrispondenti ancora non si sono verificate *se non in casi di miastenia* sì che resta per fermo che il muscolo dei miastenici offre dei caratteri istologici propri e che quindi non sono assimilabili con alterazioni viscerali a caratteri comuni.

Ma il rapido sguardo da noi dato all' anatomia patologica dell'affezione non sarebbe completo se non rivolgessimo speciale menzione anche ai reperti avuti a carico del timo e degli altri apparati e sistemi. Nei riguardi del primo va tosto riconosciuto che le ulteriori osservazioni dimostrando sempre più la rilevante frequenza con quale alle autopsie di miastenici trovasi timo persistente e talora anche di rilevante volume e più o meno degenerato o neoplastico, impongono maggiormente il quesito del suo eventuale valore, del quale ci occuperemo più avanti. E per vero, di fronte ai casi negativi di *Frugoni*, *Sitsen*, *Boldt*, *Liefmann*, *Osann*, *Tilney* (mi riferisco sempre e solo a pubblicazioni apparse dopo la mia), venne trovata persistenza semplice del timo da *Marinesco*, da *Nazari*, *Booth* e da *Boudon*, nel caso del quale il timo pur offrendosi all' esame istologico normale, pesava ben 36 grammi, mentre un tumore dello stesso è segnalato da *Wiener* e recentemente da *Mandelbaum* e *Celler* (linfangio-endotelioma perilinfatico). La definizione del quadro anatomo-patologico della malattia dovrà quindi completarsi con l'affermare anche la discretamente frequente ricorrenza o di persistenza del timo o di tumore dello stesso e in qualche caso più raro di neoplasia altrove ubicata giacchè accanto al caso antico di *Goldflam* (tumore mediastinico), *Tilney* ha descritto un adenoma dell' ipofisi.

E rammenterò infine a scopo di completezza che nel caso di *Marinesco* eravi inoltre tubercolosi del polmone e — secondo l'A. — segni di iperattività delle paratiroidi e dell' ipofisi (si esprime però con riserva) e abbondanza di cellule fabbricatrici della colloide nella tiroide; che *Bou-*

don nella sua osservazione riconosce segni di iperattività alla tiroide e all' ipofisi, che nel caso di *Tilney* figura un'adenoma dell' ipofisi e che *Nazari* descrive degenerazione delle fibre miocardiche e focolai miocardici aventi particolare disposizione.

II.

Mi sono alquanto indugiato sui roporti anatomo-istologici, ma mi è sembrato necessario di farlo: in questioni controverse è di fondamentale importanza potor almeno stabilire alcuni *dati di fatto concreti* e tanto più allorquando di una data forma morbosa essi tendono a farci conoscero il substrato anatomo-patologico, nel quale siamo pur soliti a riconoscere o la causa generatrice della malattia o le conseguenze da ossa suscitate nell' organismo.

Ed è tanto più giustificabile nol caso nostro, giacchè la acquisita conoscenza di fatti obbiottivi là ove prima non orano cho induzioni od ipotesi parmi rappresenti un notovolo progresso in quanto fornisce alcuni dati sicuri dai quali — per razionale procedimento logico — risalire dipoi agli incerti e malsicuri. Il probloma infatti sta appunto nel delimitaro se, per qual meccanismo o fino a qual segno, i reperti anatomo-patologici ora descritti possono darci ragiono della sintomatologia morbosa, se possono cioè aiutarci a riconoscere la patogenesi di questa interessante malattia o dello espressioni sintomaticho cho le sono proprie. E poichè siamo di fronte a due ordini di fatti può ben dirsi quasi costanti e cioè da una parte alla intogrità dol sistema nervoso centrale o periferico anche alle più delicato ricerche e dall'altro alla notevole compromissione anatomica del sistema muscolare striato secondo una particolare o direi caratteristica impronta istologica (tralasciando pol momonto dottrine misto e conciliative), deve anzi tutto porsi con chiarezza il problema se della clinica sintomatologia dia maggiore ragione e più osauriente spiegazione

l'ammettere una turba funzionale a carico del sistema nervoso, come finora fu fatto, o non piuttosto il riferirsi a peculiari modificazioni anatomodinamiche del sistema muscolare. Di tale quesito, di fondamentale importanza, già mi sono pertanto occupato or sono due anni apertamente manifestando la mia opinione secondo quest'ultima ipotesi e delineando sulla base appunto di essa una *patogenesi miopatica dei principali sintomi del morbo di Erb*. E poichè noto che da allora tali concetti (sulle cosiddette crisi bulbari ad es.), sono stati accettati da lunga schiera di AA., per quanto spesso sia taciuta la citazione, e che viceversa da parte di quelli che in altri punti del problema si mostrarono da me dissezienti, fu tenuto nei riguardi del meccanismo patogenetico dei sintomi, un prudente silenzio, così non parmi inopportuno farne ancora qualche breve cenno.

Che si tratti di sintomatologia nervosa fu sopra tutto dedotto dai fatti bulbari e cioè dalla predilezione con la quale sono colpiti i territori muscolari ad innervazione bulbare da un lato e dall' altro dall' intercorrente ricorrenza de le crisi tachipnoiche e tachicardiche che « bulbari » appunto furon chiamate. Incominciando da queste, ho anzi tutto messo in rilievo un *fatto* e cioè che in rilevante numero di autopsie di miastenici morti per ritenuto « attacco bulbare » si trovò poi all' autopsia una lesione polmonare, polmonite o broncopolmonite, pur potendosi generalmente escludere che potesse trattarsi di semplice forma *ab ingestis* secondaria all' attacco, e per lo stadio non iniziale della prima e per la brevità del secondo.

E considerando allora: 1° le riscontrate e gravi alterazioni anatomiche del diaframma, dei muscoli toracici e degli ausiliari del respiro; 2° che in molti di questi ammalati bastano sforzi assai lievi, o movimenti o respirazioni profonde per suscitare affanno, dispnea e persino fatti di soffocazione; 3° che in questi individui nei quali l' equilibrio funzionale respiratorio è a mala pena mantenuto e a patto che il lavoro ad essi muscoli richiesto si mantenga

nei limiti normali, può ben a ragione parlarsi di « vera latenza di amiostenia »: 4° e che è troppo verosimile cho questa debba venir suscitata o esacerbata da un processo tosso-infottivo generale o da abnormemonte aumentate richieste meccaniche quali per l'insorgenza di processi broncopolmonari appunto si danno, considerando tutto ciò fin dal 1907 ho espressa la convinziono che in questi casi non si tratti di attacco bulbare ma bensì che esse crisi (con lesione broncopolmonare all'autopsia) stiono invece « a rappresentare la brusca insufficienza e impotenza funzionale di gruppi muscolari respiratori già dinamicamente ed anatomicamonte lesi di fronte ad un processo pneumonico esplicante la sua azione morbosa in via meccanica su di essi col richieder loro maggioro lavoro e in via tossica sull'organismo col diminuirne le già scarse energio » (pag. 64, l. c.). Il che non toglie cho doi miastenici possono e ripotutamento ammalaro di complicazioni broncopolmonari acute sonza sogni di crisi respiratorio, così como si danno ammalati di miastenìa cho reggono bene a fatiche, a sforzi, alla corsa, al salir le scale occ., non manifostando dispnea maggiore da quella cho analoghi esercizi provochorebbero in soggetti normali; chè trovo anzi conforto e conforma al mio asserto dal fatto che scorrendo con attonzione lo storio cliniche dei casi nei quali un processo polmonare decorse senza peculiaro impronta respiratoria vi trovai appunto assenza di quei fatti di fatigabilità e amiostenìa respiratoria cho sono inveco presenti ed evidenti nell'altra serie di casi e cho, a mio avviso almeno, rappresentano la ragione preparatrice doll'accesso, così del resto come si danno notevoli differenze nella compromissione anatomica de' muscoli respiratori stessi, diaframma compreso, più o meno lesi secondo sempre quella irregolarità di distribuzione che è noto figuraro nel morbo *Erb*, procedendo per lo più concordamente e di pari passo substrato anatomico e turba funzionale.

Se non cho, per logica derivazione di pen-

siero, anche negli attacchi di improvvisa dispnea, tachipnea e violenta ambascia respiratoria che figurano a sè, non parmi si debba riconoscere l'ammesso carattere bulbare. Non concomitano infatti altri dei comuni segni di perturbata funzione bulbare e sono ad esempio sempre mancanti quelle particolari turbe del ritmo le quali — mostrandoci alterate le proprietà coordinatrici ritmiche ed alterno che sono precipua funzione dei centri bulbari — in clinica soliamo considerare come espressione di patimento delle sezioni respiratorie bulbari, giacchè (eccezione fatta per qualche apnea nell'ammalato di *Boudon*) in nessun caso durante l'attacco fu segnalato o respiro interrotto di *Biot*, o intermittente o di *Cheyne* e *Stokes*, o dissociato di *Grocco*. E mediante protratta respirazione artificiale è stato in qualche caso (*Boudon*) possibile di risuscitare la funzione respiratoria in un infermo già con respiro definitivamente sospeso; e d'altra parte si assiste in caso di morte alla sospensione graduale del respiro per completo e progressivo esaurimento funzionale dei muscoli, così come fu nel mio caso (vedi l. c.); ed è troppo nota per esser qui richiamata la saltuarietà dei sintomi amiostenici talora rapidamente insorgenti in territori muscolari dapprima indenni, e d'altra parte infine se l'attacco è talora veramente spontaneo, molto più spesso figurano più o meno immediatamente precedenti una fatica, uno sforzo, delle respirazioni profonde o altro. Ma se dunque non si trova nei caratteri da esse crisi offerti alcun segno positivo per dichiararle di origine bulbare, e se viceversa nello strato anatomo-dinamico-funzionale dei muscoli respiratorî noi abbiamo una condizione più che sufficiente a dar ragione della insorgenza, anche spontanea, di improvvise deficienze funzionali, e se teniamo presente quanto ho brevissimamente esposto, io credo di dover insistere nel concetto già espresso e cioè che le crisi dispnoiche del morbo di *Erb* ritenute e definite come « crisi bulbari », altro non sono se non crisi

muscolari da amiostenia rapidamente stabilitasi a carico di muscoli anatomicamente e funzionalmente compromessi, ora in modo spontaneo ora a seguito di maggiori esigenze e richieste meccaniche.

Mi sia permesso così di rammentare un ammalato di *Oppenheim* con tale stancabilità dei muscoli respiratorî agli stimoli che un esame elettrico del torace bastò a provocare un attacco di asfissia del quale quasi morì. Ed a maggior conferma, mi è di vero compiacimento il ricordare che nel caso di *Osann* i noti cumuli cellulari erano più manifesti nel diaframma che altrove e che in esso (*Knoblauch*) erano molto abbondanti le « heller Muskelfasern; che nella osservazione di *Marinesco* le fibre pallide eran presenti « sourtout dans le diaphragme » ; che nel caso di *Nazari*, morto per paralisi respiratoria e nel mio, erano presenti le solite lesioni anche nel diaframma e ne' muscoli intercostali; che *Marinesco* dichiara (pag. 423) « une légère grippe avec détermination bronchique a failli mettre la vie de la malade en danger, en raison de son asthénie générale et d'une faiblesse latente des muscles de la respiration »; che a proposito sempre di dette crisi *Klippel* et *Villaret* (pag. 361) asseriscono: « Ils peuvent d'ailleurs s'expliquer par des lésions purement musculaires » e che nel caso di *Boudon* « survenant au moindre effort aujourd'hui, ces crises n'apparaissaient autrefois qu'après une certain fatique » (pag. 52) e che egli dichiara (pag. 19) che « il est également frequent de voir, à l'occasion de congestions pulmonaires qui viennent augmenter le travail des muscles respiratoires, ces crises de dyspnée éclater et entraîner la mort » e più oltre (pag. 69) che « c' est par insuffisance de leurs muscles respiratoires que la presque totalité des malades succombe ». Non solo ma anche *Knoblanch* completamente accetta tale modo di vedere e testualmente scrive (pagina 63) « Das eintreten der Erschöpfung in anderen Muskelgruppen als gerade den in Funktion tretenden erklärt das oft beobachtete Auf-

treten bedrohlicher Anfälle von Engigkeit, Dyspnoe und Herzschwäche, je nachdem die Respirationsmuskulatur oder das Herz selbst an der Eschöpfung teilnehmen », sì che non avrei potuto desiderare ai criteri da me esposti, or sono più di due anni, assentimento più completo e più generale.

A tal proposito anzi, anche per interrompere un momento l' esposizione puramente critica e dottrinale, mi piace di qui ricordare la particolare turba respiratoria offerta da una signora affetta appunto da morbo di *Erb* e ricorsa, or è più di un anno, per consiglio al mio Maestro alla squisita cortesia del quale io devo l' osservazione. Ammalata da molti anni, fin dal maggio 1894 avea cominciato a soffrire di piccoli attacchi intermittenti caratterizzati da *impossibilità al respiro* e durante i quali non esisteva nè affanno nè dispnea, chè anzi la respirazione era più rara che di norma, ora superficiale, ora profonda, accompagnata da senso di costrizione al petto e da bisogno di respirare *senza che ciò le fosse oltre certi limiti concesso.*

A questo periodo per così dire preparatorio e durante il quale anche si ebbe riaccentuazione dei sintomi dei quali la paziente maggiormente si lamentava, quali astenìa generale, blefaroptosi, dismasesia, insorgenza — a seguito di lavoro da parte della muscolatura estrinseca dell' occhio — di immobilità del bulbo, ecc. ecc., seguì nel giugno il presentarsi di crisi gravi e frequenti, in numero di 2-3 al giorno specie ricorrenti con maggiore gravezza nelle ore della digestione (fattore autotossico o non piuttosto maggior lavoro imposto al diaframma da la distensione dello stomaco ?) e che la paziente, assai intelligente osservatrice di sè medesima, così descrive : Si iniziava senso di gonfiezza all' epigastrio e di costrizione al petto con impossibilità o difficoltà al respiro che si faceva raro, superficiale, intercalato da qualche più profonda respirazione, mentre essa stava immobile con le braccia attaccate alla spalliera del letto (cercando di dare al torace posizione in-

spiratoria, usufruendo degli ausiliarî del respiro . La stanchezza era estrema, la voce fioca, la coscienza integra, sì che la malata stessa disponeva per essere opportunamente soccorsa e rimaneva così nella più assoluta immobilità chè ogni benchè minimo movimento le rappresentava tale fatica da aggravarle notevolmente il respiro, talchè più di una di dette crisi ne mise l' esistenza in pericolo. Ho creduto pertanto di riferire questa osservazione, anzitutto per la sintomatologia offerta, diversa da quella che comunemente suole osservarsi, giacchè mentre il primo segno di deficienza o respiratoria o cardiaca è solitamente rappresentata da aumento della frequenza del ritmo — che non riesce tuttavia a supplire alla diminuita entità di funzione — qui si ha inveco il fenomeno opposto, e poi perchè nei caratteri anche di queste crisi, le quali tuttavia, ripeto, si allontanano da quelle che siamo soliti ad intercorrentemente presenziare nel morbo di *Erb*, mi pare si leggano i carattori della amiostenia acuta dei muscoli respiratorî piuttosto che di una turba funzionale bulbare con la qualo anche male concorderebbero il decorso, la persistenza, gli esiti di essi attacchi medesimi.

E vanno, a mio parere almeno, ugualmonte interprotate le più rare crisi tachicardiche intercorrenti, giacchè qui pure di fronte all' assenza di segni positivi bulbari (polso raro ad esempio quale espressione fugace almeno di irritazione del centro del vago ecc.), stanno alterazioni anatomiche (da moltissimi constatate) e funzionali (*Grocco*) del miocardio, fra di loro troppo verosimilmente in relazione. Nè mancano esempi, e nel caso da me necroscopizzato infatti, così come non furono trovate alterazioni istologiche del miocardio, anche era in vita mancato l' aumento del diametro cardiaco trasverso da sforzo, cioè quel sintoma che fu appunto sì bene messo in evidenza dal mio Illustre Maestro quale espressiono di amiostenia miocardica; e viceversa in un ammalato pubblicato dal prof. *Grocco* e nel quale erasi presentata una impo-

nente crisi cardiaca, ancora due anni dopo di questa e non ostante si fosse in periodo di piena remissione di tutti gli altri sintomi morbosi, bastava un certo affaticamento per sfiancare il ventricolo destro di 1 ctm. circa, a riprova clinica che nel miocardio già altra volta gravemente compromesso, ancora persisteva più che altrove latente l'amiostenia. E del resto già conosciamo lo sfiancamento del ventricolo destro (aumento del D. T. cardiaco, *Grocco*), allorquando il miocardo sia sottoposto a maggiori richieste, e in un caso di *Mendel* nel quale esistevano intermittenze nel polso, queste erano assai più frequenti e rilevanti la sera che al mattino e persino si danno osservazioni (*Laquer-Weigert*) di miastenia nelle quali anche il solo lavoro psichico, al pari del fisico, affaticava il miocardio. Ed anche se tutto ciò non fosse, non è razionale forse il chiederci o perchè mai proprio il miocardio e i muscoli respiratorî, nei quali pur riscontransi le stesse alterazioni anatomiche e correlativamente dinamiche degli altri muscoli dei miastenici, avrebbero dovuto essi solo far del tutto eccezione e non presentare quelle più o meno improvvise o transitorie deficienze muscolari che sono sintoma costante, anzi caratteristico del morbo di *Erb* e la gravità delle quali è proporzionale non tanto all' entità ed al grado dell' esaurimento quanto al valore funzionale del muscolo colpito (per es. muscoli la cui meccanica è indispensabile alla vita, miocardio, muscoli respiratorî)?

In queste mie parole pertanto è già incluso il concetto che anche l' altro sintomo fondamentale della malattia e cioè la pronta esauribilità questa particolare claudicazione funzionale intermittente, debba piuttosto riferirsi alle condizioni muscolari che non alle nervose. In tesi di massima generica anzitutto non potrà disconoscersi che se di fronte a due organi o a due sistemi la isolata lesione funzionale di ognuno dei quali sia a ritenersi di per sè sufficiente a provocare un determinato sintomo morboso, se di essi uno si troverà sempre anatomicamente

normale ed uno di regola anatomicamente compromesso, ciò costituirà già argomento di un certo, anzi di un forte valore per presumere che la lesione dinamica appunto risieda là ove concomita l' alterazione anatomica. Di un certo ma non di assoluto valore ho detto, nonostante la forza coercitiva che un dato di fatto sempre esercita o dovrebbe esercitare sul nostro giudizio, giacchè perchè tale interpretazione abbia a ritenersi veramente presumibile, probabile e razionale bisogna anche che non sia contraddetta da considerazioni critiche e cliniche e che viceversa trovi nel complesso dei fatti appoggio e conforto; e tale invero parmi il caso de la miastenia.

Ove debba precisamente fissarsi la sede di detta esauribilità nel caso se ne ammetta la genesi nervosa, non è in genere esattamente asserito giacchè, tramontata la teoria corticale, gli AA. si limitarono per lo più ad indicazioni piuttosto vaghe e indeterminate in un sol punto chiaramente esprimendosi e cioè sulla turbata funzione nucleare bulbare. Eppure se vuolsi ammettere o riconoscere la sede nucleare bulbare dell' amiostenia a carico dei muscoli oculari, parte masticatoria del V, dei muscoli facciali e della deglutizione ecc., anche sarebbe necessariamente logico di invocare la genesi spinale e più precisamente — per criterio di analogia — le colonne grigie midollari anteriori per l'amiostenia dei muscoli del collo, del tronco, degli arti superiori od inferiori che o prima o poi quasi sempre interviene e talora anzi predomina e per la quale evidentemente, uguale essendo il fenomeno clinico, uguale il substrato anatomico, uguale anche vuol esser la interpretazione e analoga la localizzazione. Ma ad eccezione del professor *Massolongo* e di pochissimi altri ciò non venne con chiarezza affermato o chi sostenne l' origine bulbare dei primi si astenne poi in genere prudentemente dal riferire ad analogo disturbo midollare i secondi e — a mio parere almeno — con ragione giacchè tale interpretazione in assenza di altri segni di compromis-

sione o di deficienza o di sofferenza spinale e in relazione a quanto ci è noto intorno alla dignità fisiologica delle cellule motrici spinali e alle loro deviazioni morbose, ci appare veramente come improbabile e come poco razionale: ma è ciò appunto che necessariamente condanna anche l' ipotesi prima.

Del resto quali segni diretti abbiamo noi per affermare anche la sede bulbare? Ho appena detto che il criterio di sede non è sufficiente, ho rilevato che non si danno turbe del polso e del respiro quali in affezioni bulbari siamo soliti a riscontrare ed ho dimostrato che i cosiddetti attacchi bulbari non sono tali ma bensì episodi amiostenici intercorrenti a carico del miocardio e de' muscoli respiratorî.

E d' altra parte, a singolare contrasto con la larga e quasi costante compromissione morbosa de' muscoli esterni dell' occhio, solo eccezionalmente si danno sintomi di deficienza della intrinseca muscolatura, in quanto che l' esauribilità della pupilla allo stimolo luminoso messa per primo in evidenza dal finissimo rilievo semeiotico del mio Maestro, è fenomeno raro per esser stato di poi riscontrato solo da *Link*, da *Reneki* e da *Mendel*, mentre nel caso da me già citato pur non esistendo vera esauribilità, col persistere dello stimolo luminoso si determinava insorgenza di *hippus*. Tale frequente integrità funzionale della musculatura intrinseca dell'occhio non sembra evidentemente deporre per la sede nucleare bulbare; e il midollo resulta anatomicamente illeso e i muscoli invece più o meno profondamente e quasi costantemente colpiti.

O io quindi m' inganno o è proprio al sistema muscolare che va rivolta ed accentrata la nostra attenzione e a tanto maggior ragione in quanto in esso appunto troviamo un substrato più che sufficiente a dare non già la spiegazione minuta dell' intimo meccanismo con il quale producesi l' esaurimento (l' analisi precisa di questo io non credo possibile fino a che non ci sarà nota la causa stessa delle alterazioni

muscolari), ma almeno a darci ragione della sua insorgenza.

La proprietà essenziale della fibra muscolare la contrattilità, è il prodotto di una delicatissima e oltremodo fina disposizione anatomica che costituisce il substrato materialo necessario alla funzione o noi muscoli miastenici abbiamo vedute le più svariate lesioni di varia importanza e gravità; nulla di più logico quindi di affermare non solo turbe funzionali notevoli per ciò che in atto manifesto lesioni anatomiche, ma di supporre altresì che al doterminismo del particolaro disturbo concorrano ancho le fibre che normali appaiono alla comnne indagine istologica o di ammettere come molto probabilo che alterazioni minimali (che i nostri mezzi di indagine del tutto ci velano o solo incompletamonte ci svelano) abbiano notevolo valore nell' alterare e morbosamente deviare la funzione muscolaro, in quanto è legge generalo che un congegno anatomico o funzionale è tanto più dolicato quanto più è complesso. Si che io credo di esser nel vero ammottendo che noi muscoli miastenici anche sia lesa — in modo anatomicamente non percettibilo ma funzionalmento dannoso — parte di quegli elementi che sono apparentemente normali e cho tutto ciò concorra alla determinaziono della particolare amiostenia. Con ciò indubbiamente non è spiegato l' intimo *perchè* del pronto esaurimento, nè la ragione precisa del più o meno rapido reintegrarsi dell'energia, ma per tentar ciò alla stregua dello scarso patrimonio delle nostro cognizioni attuali, saremmo obbligati ed indotti alla costruziono di ipotesi puramento speculativo o che non farebbero di un passo progredir la questione; nè la dottrina nervosa dei sintomi miastenici del resto ci ha saputo in alcun modo spiegare tale moccanismo patogenetico. Accontentiamoci quindi di aver potuto fissare — sulla scorta di positive nozioni anatomiche o di logiche deduzioni cliniche — la sede del male, attendendo luce ulterioro dall' acquisizione di nuovi fatti.

A tale dottrina muscolare furono pertanto rivolte obbiezioni, ed io faccio qui astrazione dalla reazione miastenica dacchè fu appunto in specie per opera degli studi compiuti nella nostra Scuola sotto la direzione del nostro Maestro che fu ben documentato non essere essa nè caratteristica, nè patognomonica del morbo di *Erb*, nè proporzionale all' entità del disturbo amiostenico e altresì presente in gran numero di altre affezioni sì che la sua portata è generale e non particolare di questa affezione; incidentalmente noto però che chi si è recentemente di essa occupato, si è per essa pure generalmente riferito a condizioni muscolari. *Marinesco* l' ha potuta produrre inducendo nel muscolo turbe circolatorie; *Carraras* e *Furnaro* della Clinica del prof. *Queirolo* in base a numerose ricerche cliniche e sperimentali (dalle quali ultime risulta che non si provoca R. M. in muscolo sano anche sottraendolo in modo completo all' influenza del sistema nervoso per taglio e distruzione del midolo spinale, recisione dei nervi ecc.) concludono « crediamo di poter ammettere che nelle condizioni anatomiche e chimiche della fibra muscolare possa risiedere la causa immediata della reazione elettrica di esaurimento » (pag. 54); e *Knoblauch* dopo aver sviluppato il valore funzionale delle fibre chiare le quali avrebbero pronta e rapida contrazione determinatrice del movimento, ma abbastanza pronto esaurimento e inoltre minori capacità riduttive con esito in facile accumulo di acido lattico (mentre la fibra rossa prolungherebbe il movimento e avrebbe contrazione lenta ma più continua) e dopo aver loro assegnata importanza notevole, conclude: « Die myasthenische Reaktion ist im wesentlichen die Reaktion des flinken Muskels » (pag. 91), così del resto come già il *Gowers* aveva scritto: « i sintomi devono essere prodotti direttamente dai muscoli e non ci sono ragioni per guardare fuori di essi ».

E i muscoli sono stati non di rado riscontrati sede di dolori più o meno profondi come

il prof. *Albertoni* nella sua pregevolo monografia e con fine senso clinico ha ben messo in rilievo giustamente insistondo sul fatto (in un caso di *Grocco*, in altri di *Schüle*, *Vizioli*, *Goldflam*, *Levi*, *Link*, *Erb*, *Hunn*; *Knoblanch*, *Fabris*, ecc.) spesso anzi essendo il dolore muscolare più risentito dopo lavori e fatiche; ed io qui rammenterò che la signora da mo dianzi citata (non era sifilitica) specie durante la notte e indipendentemente dalle condizioni atmosferiche e di stagione, avea vaghi e profondi dolori muscolari come di stiramento e di tensione, e che la paziente afferma in diretto rapporto proporzionale con l' entità dell' astenia, giacchè così precisamente si esprime: « più forti erano i dolori e maggiori erano stanchezza ed esauribilità ».

Nè va più ormai revocato in dubbio che la atrofia muscolare, come già *Grocco* ebbe ad affermare fra i primi, figura come sintoma piuttosto frequente nelle forme gravi ed avanzate di morbo di *Erb*. A proposito della quale, riconosco è voro che di fronte all' assorziono di « disturbo puramento funzionale dei contri nervosi » e cioè indipendente da rilevabili compromissioni anatomiche, difficilmente si possono portare *prove materiali* che contestino in modo assoluto tale suscettibilità che trova difesa nella sua stessa indoterminatezza, ma parmi si debba però rilevare cho l' ammissione di un disturbo meramente funzionale non dovrebbe esser fatta in genero se non come ultima *ratio* e dopo aver esclusa per via di logica eliminazione la possibilità di altro interpretazioni e a tanto maggior ragione poi allorquando, come qui, un reperto anatomico positivo in altri sistemi (alterazioni muscolari) si impone fortemente alla nostra attenzione. E qui per vero io non sento la necessità di invocarlo tanto più che non so facilmente adattarmi alla idea di una turba nucleare centrale che senza lasciar traccie di sè sia persino capace di indurre fra l' altro anche non indifferente amiotrofie non degenerative. Basta vedere ora per

esempio, la paziente E. B. affetta da morbo di *Erb* e che il mio Maestro ha sì magistralmente descritta nella XVIII delle sue lezioni per farsi un concetto del grado al quale può giungere l' amiotrofia nella miastenia, chè la faccia è stirata e sottile, il naso affilato, le labbra ridotte a due sottilissime linee, mai essendosi riscontrata reazione degenerativa neppure parziale. E quando io considero le gravi e direi caratteristiche lesioni istologiche dei muscoli e mi sovviene di tanta amiotrofia, non so proprio indurmi a chiamarne responsabile una turba trofica nucleare che dovrebbe essere ben grave e profonda se tale da indurre tanta conseguenza nel muscolo e che tuttavia dovrebbe passare istologicamente del tutto inavvertita nella sua stessa sede bulbare.

Alla dottrina muscolare il dott. *Levi* obbietta l' esistenza di qualche caso nel quale le lesioni muscolari furono scarse o perfino, come in quello recente di *Booth*, assenti, trattandosi in questa osservazione di un fanciullo di 16 anni, affetto da una forma che realmente sembra una chiara miastenia con crisi dispnoiche e nella quale anche il reperto istologico fu del tutto normale: e aggiunge (pag. 188) « ci sembra veramente interessante questo reperto negativo in un caso così classico di morbo di *Erb*, in quanto crediamo che appunto pel suo rapido decorso, non fu in esso possibile la manifestazione di quelle alterazioni muscolari che invece con grande costanza si constatarono nei casi a decorso protratto ». E il caso merita veramente considerazione; ma pur guardandomi bene dal ricorrere al mezzo speditivo ed arbitrario di impugnare l' attendibilità dei reperti altrui col metterne in dubbio la esattezza delle asserzioni avanzate, non posso a meno dal far rilevare che dopo esposizione clinica molto sommaria, direi quasi deficiente (ognuno se ne convincerà leggendo il brevissimo lavoro in cui mancan persino ragguagli sul modo con il quale è sopraggiunta la morte), l' A. ci informa *tout court* che le indagini istologiche sui varî muscoli sono tornate

negative senza accennare a quelle indicazioni di tecnica o di reperto che sarebbe pur stato legittimo desiderio di conoscere. Ma, ripeto, accettiamo pure come superiore ad ogni dubbio, il dato di fatto negativo. Per quanto alieno in genere dal risolvere con facilità gli intricati problemi facendo ricorso alle comode turbe funzionali, e non m' induca in genere ad invocarle se non costretto dai fatti, parmi però che se caso si dà nel quale sia giustificato e razionale il ricorrervi, sia proprio questo. Di fronte alla costante lesione dei muscoli negli altri casi e all' integrità loro proprio in questo che è stato fra l'altro a piuttosto rapida evoluzione, e considerando la generale integrità degli ordegni nervosi, nulla di più logico che avanzare la possibilità che il sistema muscolare dell'ammalato in parola fosse già funzionalmente colpito se pure non ancora in modo anatomicamente percettibile, secondo la nota legge patologica di frequente riscontro che la lesione funzionale precede di solito la apprezzabile alterazione anatomica. Comunque sarà sempre più razionale e in più logica correlazione coi fatti a noi noti, il pensare ad una lesa funzione muscolare che ad una lesa *functio* nervosa, giacchè mentre quella trae conforto dalle alterazioni negli altri casi notate e che ne costituiscono un' ulteriore evoluzione, questa ha contro di sè la barriera dell' integrità permanente. Il che del resto è bene anche ammesso da *Levi* il quale non già invoca l' elemento nervoso, ma dice di credere, come vedemmo, che appunto pel rapido decorso non fu possibile la manifestazione di quelle alterazioni muscolari che invece con grande costanza si constatarono nei casi a decorso protratto. Ma allora, se anche tale osservazione non contraddice di per sè la dottrina della *patogenesi muscolare dei sintomi* (insisto su ciò giacchè a questo solo mi son sempre limitato senza mai entrare in merito alla patogenesi della malattia), nè ci obbliga di per sè ad invocare una sede nervosa, essendo invece facilmente e razionalmente spiegabile con una lesione funzionale di muscoli non ancora anato-

micamente compromessi, in modo percettibile almeno, ma allora anche questa osservazione di *Booth* che avrebbe dovuto rappresentare l' *argumentum crucis* contro la dottrina miogenica dei sintomi, più non le si oppone. Ma forse che per altro — per criterio di analogia — non ci sono note autopsie di ammalati colpiti da morbo di *Thomsen* riuscite del tutto negative (*Rieder*, *Petrone*, *Dana*, *Jacoby*, *Mingazzini*, *Perusini*, *Knud* e *Pontoppidan*) senza che si pensi per questo di negare che la malattia è muscolare?

Lo stesso *Gawers* del resto avea già parlato di miodistrofia, mentre *Marinesco* dichiara (pagina 424) che le lesioni muscolari « devraient avoir un certain retentissement sur l'énergie de la contraction musculaire », e *Klippel* e *Willaret* in un lavoro clinico nel quale stabiliscono i rapporti comparativi tra miastenia e miopatie, sì da concludere che (pag. 367) « la myasthenie peut constituer le primier degré de la myopathie », affermano (pag. 364) che « les modifications trouvées au niveau des fibres musculairs doivent retenir notre attention et constituent vraisemblablement une des principales causes du syndrome », e *Montet* e *Skop* del pari ritengono che miastenia e atrofia muscolare facciano parte di uno stesso quadro morboso.

E *Csiky* dichiara « das wir die Ursache der Krankeit nicht, wie bisher. in Zentralnervensystem suchen, sondern entweder im Muskel selbst oder in den die Funktion der Muskeln zu beeinflussen scheinenden Sekretionsprodukten verschiedener Organe » così come *Knoblanch*, pur tendendo ad assegnare prevalente importanza alle fibre pallide, è pur sempre nel sistema muscolare che maggiormente si accentra; e giacchè ho parlato di morbo di *Thomsen* e siamo in tema di forma muscolare sia permesso infine di rammentare che *Steinert* ha constatata la reazione miastenica in un caso di morbo di *Thomsen*. e che viceversa — il che è assai più importante — *Goldflam* ha constato in un miastenico la reazione miotonica.

Concludendo, le alterazioni anatomo-dinamiche dei muscoli sembrano sufficienti a darci ragione della sintomatologia della miastenia, e non si sente affatto il bisogno, nè si è spinti dai dati di fatto ad invocare il sistema nervoso: e quindi a maggior ragione che il morbo di *Erb* e *Goldflam* merita di mantenere la felice espressione di « miastenia » come quella che colla radice della parola, indica la sede del male.

E prescindendo dalla veramente interessanti indagini del prof. *Albertoni* le quali (in base allo studio della spirometria, grafiche respiratorie, reazioni vascolari, termoregolazione, stato funzionale della sfera sensitivo motrice, o della sensibilità periferica) hanno portato un contributo prezioso alla fine semeiologia del morbo, e delle quali, nei rapporti con la patogenesi della malattia, già mi sono nella mia memoria occupato, aggiungerò infine che se anche si danno concomitanti sintomi nervosi quali una certa esauribilità psichica dopo lavoro muscolare, o una maggior esauribilità muscolare dopo affaticamento di altri gruppi muscolari e, ciò che più importa dopo lavoro cerebrale, è da considerarsi che quest' ultima non è poi altro se non l' esagerazione di un fatto normale (riduzione della curva della fatica ed esauribilità muscolare sia volontaria che alla stimolazione elettrica, per lavoro cerebrale (*Mosso*)) facilmente spiegabile con le condizioni anatomo-funzionali dei muscoli. E quanto alla prima, oltre ad eventuali associazioni nevrasteniche, va altresì avanzata la possibilità che così come il lavoro di muscoli normali porta a produzione di sostanze tossiche pel sistema nervoso (proprietà astenizzanti del siero di animali affaticati, esistenza di una vera tossina della fatica muscolare secondo *Weichardt*), queste sieno elaborate più attive, più tossiche e forse anche in quantità maggiore da muscoli alterati e il cui ricambio è presumibilmente modificato.

E tutto ciò pertanto in tesi di massima ge-

nerica giacchè la schematica divisione stabilita fra sintomi muscolari e sintomi nervosi, se ha in questa trattazione la sua ragione di essere nell'intento di ottenere chiarezza e di ben delimitare ciò che è disturbo fondamentale da ciò che può stare a significare eventuali fattori morbosi aggiunti e sovrapposti, non vuolsi da noi mantenere e trasportare integralmente senz'altro nella pratica clinica del caso per caso, troppo bene edotti che malamente si enunciano in clinica rigide leggi generiche e che ad ogni ammalato corrispondono espressioni sintomatiche proprie a caratteri talora misti e complessi e che richiedono, volta a volta minuta e singola analisi.

III.

Su tali questioni, che prendevano origine da fatti assodati, mi sono a lungo e volentieri intrattenuto; sarò viceversa altrettanto breve per ciò che si riferisce alla *patogenesi della malattia e alla sua intima natura*, premettendo subito il mio convincimento e cioè che allo stato attuale delle nostre cognizioni, non abbiano elementi sufficientemente concreti e probativi per addivenire a concezioni sicure e razionalmente stabilite.

Essendo stato descritto da *Tilney* un adenoma dell'ipofisi ed essendo stato istologicamente notata iperattività della tiroide da *Boudon* e in un caso da *Buzzard*, e pure indizi di iperfunzione a carico dell'ipofisi, della tiroide e delle paratiroidi (? — il punto interrogativo è dell'A. stesso) da *Marinesco*, nel caso del quale però anche sono banali alterazioni di altri visceri — la malata era fra l'altro affetta da tubercolosi polmonare [1]) ed essendo morta

[1] Ciò toglie in gran parte valore ai reperti della tiroide. Confronta in proposito il lavoro « Tiroide e Tubercolosi » di *Frugoni* e *Grixoni* (Biochimica e Terapia Sperimentale, N. V, 1909).

lontana dalla clinica nulla ci vien detto delle cause e dei sintomi che la portarono a morte —; in considerazione dei frequenti reperti, che vedremo, a carico del timo e dei non rari intrecci fra miastonia o sindromo basedowiana, nonchè in base a qualche dato ritenuto incoraggiante ottenuto con vario curo opoterapiche — ipofisi, ovaio, timo capsule surrenali — (*Delille* e *Vincent*, *Buzzard*, *Reymond* ot *Sicard*, *Galvagni*, *Parhon* e *Urechie*, ecc.) sorse una dottrina — teoria plurighiandolare — che pone la causa prima e vera dolla miastenia in alterazioni funzionali delle ghiandole a secreziono interna con esito in intossicaziono dell' organismo.

Così *Indemans* pensa ad insufficienza di funzione dello surrenali, dolla tiroide, pituitaria, ovaie, testicoli, o a penuria di collulo cromoaffini; *Chwostek* in un lavoro critico nel qualo tende a studiare i rapporti fra miastenia, totania, miotonia, mioclonia, morbo di *Parkinson* o seguendo i concetti di *Lundborg*, già prima svolti in parte da *Fabris*, stabilisce una tooria paratiroidea; *Boudon*, in base allo losioni talora riscontrato nella tiroide, al discrotamente frequente intreccio fra morbo di *Erb* e morbo di *Basedow* o al possibile benchè eccezionale riscontro in questo di fatti paretici che ci richiamano quolli della miastenia, sostiene cho, in certi casi almeno, la miastenia doriva da un disturbo tiroideo, mentro ritieno che in altri debbano altre ghiandole a secrezione interna essere in giuoco; così come altri AA. — e no parleremo più avanti — fondandosi sul frequente reperto di persistenza o di alterazioni del timo, supposero in questo la origine prima dell' affezione.

A mio modesto avviso, e per quanto por es. *Parhon* e *Goldstein* nel loro recentissimo trattato « Les sécrétions internes » non si siano peritati di descrivere senz' altro la miastenia nel capitolo delle malattie in rapporto con le ghiandole paratiroidi assieme alla eclampsia, tetania, corea, morbo di *Parkinson*, epilessia, demenza precoce (oh ingiustificati voli di fantasia!) parmi che ogni conclusione sia affatto prematura e che

quando come corollario di una lunga disquisizione debba addivenirsi ad una conclusione sì poco.... conclusiva come quella di *Marinesco*: « Quant au primum movens de la maladie, il paraît résider dans une perturbation de la formation des anticorps de la fatique ou des oxydases » (pag. 429), valga meglio dire apertamente che le nostre cognizioni, se pur valgono a orientare la mente in uno più che in un altro senso, sono a tal proposito ancor troppo scarse e deficienti per permetter deduzioni e che piuttosto che formulare ipotesi, conviene instancabilmente ma prudentemente indagare.

I cardini su cui costruire una dottrina vogliono essere solidi e le osservazioni che le servon di base sicure, onde per conto mio non dò ad esempio valore di sorta alle ricerche di *Kaufmann* sul ricambio materiale in un miastenico e dalle quali pure vennero tratti tanti brillanti ragionamenti a suffragio della teorica tossica in genere e della miotossica in specie. Chè, se considero che nel breve periodo delle ricerche l'A. trovò a due riprese pigmenti ed acidi biliari nelle orine del suo miastenico e che il fegato si mostrò anche istologicamente alterato, parmi che in luogo di riferire i turbati processi ossidativi con formazione di prodotti acidi intermedi e esito in distruzione dell'albumina, a particolari lesioni epatiche esistenti nel morbo di *Erb* e ad ammettere queste come comuni nella miastenia, arbitrariamente supponendole fino ad ora sfuggite all'osservazione, parmi — ripeto — che in luogo di tutto ciò, una sola conclusione sarebbe stata giustificata e cioè che i risultati ottenuti erano privi di significato e non potevano servire a dilucidare il problema patogenetico perchè il malato studiato oltre che affetto da miastenia, era *anche* ammalato di fegato. A suffragio della teoria tossica però (ch' io mi guardo bene dal respingere, solo mettendone in rilievo taluno deficienze) ricorderò che *Claude* e *Blanchetière* avrebbero trovato maggior tossicità delle orine in fase attiva del male e minore nei periodi di miglioramento, che *Pel* invece

riferisce di aver riscontrato aumento dei leucociti in circolo nei giorni di maggior esaurimento, e infine la curiosa particolarità di un caso da me osservato per cortese incarico del mio Maestro e nel quale l' astenia questo avea di particolare, che pur accentuandosi con gli esercizi o con il lavoro secondo la regola comune, avea il suo massimo di intensità durante il periodo digestivo che compievasi tardo e laborioso (la paziente anche soffriva di litiasi biliare e di catarro enterico), così come durante il periodo digestivo si ebbero quasi sempre a verificare i sintomi più imponenti emersi durante il lungo decorso della forma morbosa.

La teoria timica vuole essere seriamente considerata per quanto con quella prudenza o riserva che fanno ripetere oggi un apprezzamento avanzato or sono due anni a proposito della persistenza del timo (pag. 47) « ma dovendosi pur riconoscere la relativa frequenza di tale concomitanza, stimo doveroso di rimanere su tale punto nel più stretto riserbo, che solo potranno sciogliere numerose, future osservazioni. » Poichè, se è vero che la persistenza di un timo normale o degenerato si è resa sempre più frequente nelle autopsie di miastenici, è altrettanto vero che essa fu notata in altre malattie, quale l' acromegalia, in qualche caso di morbo di *Addison* (*Schmidt*, *Pausini* e *Benenati*, *Descroizille*, ecc.) e con forte percentuale nel morbo di *Basedow* (*Marie*, *Weigert*, *Pansini*, ecc.) ove anzi secondo *Capelle* si troverebbe ben nel 75 % dei casi necroscopizzati, o che viceversa in molti miastenici non è stata constatata, così come si danno casi di persistenza di timo che passano inosservati o avvertiti soltanto perchè ne vien fatta ricerca per esempio per casi di morte improvvisa da cloronarcosi o per altro. Comunque il complesso delle osservazioni raccolte è tale che veramente invita la mente dell' osservatore a ben considerarne l' eventuale importanza e *fa realmente supporre che un qualche rapporto fra timo e miastenia debba o possa*

sussistere. E allora considerando tutto ciò e data la nostra ignoranza intorno al valore reale di essa persistenza del timo e la negatività dei resultati sperimentati da iniezione per via endovenosa (*Nazari*) o da protratta ingestione (*Link*) di polpa timica, o di tentativi di innesto (*Link*) e dato altresì che non si può *a priori* negare che esso abbia qualche parte nella produzione della sindrome che ci occupa e in attesa di aver più precise nozioni, parmi giustificata la proposta che avanzo e che non mancherò di mettere in pratica nel primo caso che mi si presenterà e cioè di un tentativo prudente e moderato in miastenici di applicazioni Röntgenterapiche in corrispondenza della regione del timo, specie se già clinicamente questo si palesa ingrossato.

E ciò tanto più in quanto ci è nota in via sperimentale l' influenza profondamente modificatrice dai raggi *X* esercitata su la sua struttura, giacchè *Aubertin* e *Bordet* notarono distruzione intensa del tessuto linfoide, trasformazione dello stesso in grosse cellule epitelioidi cho sono verosimilmente giovani cellule connettivali, e ipertrofia estremamente notevole dei corpi di *Hassal.* È tentativo questo del quale non è in alcun modo possibile preconizzare i resultati, ma che sarà logico di prudentemente tentare e che — se il timo occupasse veramente un posto nella patogenesi della forma morbosa — potrebbe fors' anco riserbarci delle sorprese.

L'amico e collega dott. *Levi* nel 1906 e 1909 e assai più esplicitamente il chiarissimo professor *Massalongo* nel 901 dapprima e nel 909 dipoi, si sono espressi per una speciale predisposizione congenita del sistema nervoso dei miastenici ad ammalare, di guisa che l' equilibrio funzionale, a mala pena in essi mantenuto da condizioni di vita affatto normali, verrebbe turbato non appena o un eccesso di lavoro o fattori tosso-infettivi o coefficienti anche di assai lieve importanza portino a richieste maggiori o entri in opera la usura funzionale nel

senso di *Edinger*. Afferma *Levi* che (pag. 187): « Dobbiamo dunque ammettere allo stato attuale delle nostre conoscenze che quegli individui in cui si svilupperà il morbo *E. G.* sono dotati di un sistema nervoso congenitamente debole, sia per ragioni di razza, sia per fatti di ereditarietà neuropatica » e in seguito, sviluppando il concetto di una particolare instabilità di equilibrio degli apparati neuromuscolari per la quale essi giungerebbero a facile esaurimento anche per cause che in individui normali sarebbero a ciò insufficienti, conclude (pag. 190): « io non credo all' integrità degli ordegni nervosi nel morbo di *E. G.* e sono convinto che a base di questa oscura affezione devono sussistere sia alterazioni anatomiche sia una una condizione di minore efficienza funzionale degli apparati nervosi per cui anche lievi fattori determinanti eterotossici o autotossici, traumatici (affaticamento) o psichici, sono pienamente sufficienti a determinare la comparsa della sindrome che abbiamo descritto, avendo alterato le precarie condizioni di equilibrio di un organo impari alla funzione richiestagli ». E il prof. *Massalongo* poi che in tutta la serie dei nuovi e importanti fatti *obbiettivi* acquisiti (a suffragio in ispecie dell'anatomia patologica dell' affezione) non ha trovata sufficiente ragione per modificare neppure in un dettaglio i suoi antichi convincimenti, altresì mantenendo l' espressione di « nevrosi motrice bulbo-spinale », è più esplicito ancora affermando i fenomeni della miastenia « sostenuti da alterazioni della funzionalità dei neuroni motori del mesencefalo e del midollo spinale » nei quali « ammette l' esistenza di alterazioni o meglio di modificazioni del loro modo di essere » e di una speciale predisposizione morbosa, riferendo infine la stessa affezione « ad una debolezza congenita ed esaurimento funzionale la cui causa prima deve risiedere nella morfologia stessa degli elementi motori del midollo e del mesencefalo, vuoi nella loro piccolezza ed incompleto sviluppo, vuoi ecc. per particolarità anatomiche

e morfologiche probabilmente subordinate a deviazioni di sviluppo nella vita fetale ».

Orbene: non v'ha dubbio chè nel concetto di minorata resistenza organica, di congenita debilità e predisposizione morbosa di determinati organi e sistemi, è necessariamente implicita la maggior facilità cioè con la quale si riscontrano in essi abnormi reazioni morbose e anatomo-patologiche, là ove analoghe cause o corrispondenti fattori morbigeni non avrebbero fatto presa o avrebbero almeno indotte lesioni e conseguenze di minore entità qualora l'azione loro si fosse esplicata su organi e sistemi a resistenza normale. Comunque, in corrispondenza di sezioni o di tessuti congenitamente deboli e predisposti sarà pur necessariamente logico di attenderci una reazione anatomico-patologica maggiore o al più corrispondente, mai poi minore e tanto meno assente. Giacchè ad es., anche il semplice concetto dell'usura funzionale quale fu formulato da *Edinger*, è appunto in massima svolto su esempi e fatti clinici nei quali determinati sistemi, per un lavoro talora anche non maggiore della norma, ma per essi soverchio, sono andati incontro ad *alterazioni* più o meno gravi e molto spesso irreparabili (lesioni cordonali sistematizzate del midollo spinale ad es.). E non v'ha dubbio che la cosa dovrebbe avere evidenza anche maggiore qualora — come nella miastenia è generalmente ammesso — anche si invochi, come causa efficiente e sopraggiunta, un fattore tossico esogeno od endogeno che esso sia, in quanto che fra l'altro il solo concetto dell'usura funzionale nervosa, male si addatterebbe ai miglioramenti e a le lunghe soste con più o meno complete e durature remissioni dei sintomi tanto spesso osservate, e alle collateralmente esistenti alterazioni muscolari. Non solo, ma detta ledibilità a tanta maggior ragione dovrebbe farsi ben manifesta, se la predisposizione morbosa risultasse morfologicamente insita nelle cellule nervose nel senso del prof. *Massalongo*, giacchè scorrendo le sue pagine si trae l'impressione

che i miastenici più che dei *predisposti* siano fin dalla congenitura dei *condannati* al morbo di *Erb*, come se — data la peculiare debilità e predisposizione morbosa — l' insorgenza o prima o poi ne fosse fatale.

Ma allora, se veramente causa fondamentale della malattia è una abnorme e congenita predisposizione morbosa del sistema nervoso e causa occasionalmente determinante una intossicazione esogena o endogena o altro fattore, usura funzionale del sistema nervoso compresa, e se al concetto di predisposizione è imprescindibilmente connesso quello di maggior morbidità e di più facile compromissione per opera dei fattori morbigeni, o come mai allora che essa intossicazione invece determina *alterazioni* diffuse e non certo indifferenti e si può dire quasi costanti nei muscoli, e secondo qualche A. altresì nei vari organi e viceversa lascia completamente illeso proprio il sistema nervoso, quale viene dichiarato pur tuttavia predisposto, organicamente più debole, congenitamente meno resistente? Ma questo e non quelli dovrebbero più specialmente reagire e se non esclusivamente, almeno con prevalenza di lesioni, ma non mai con l'opposto riscontro quale invece si dà. O io quindi mi inganno, o l' ipotesi esposta si trova in contrasto con le nostre concezioni teoriche e con i fatti anatomo-clinici.

Io non giungerò certamente a tanto, ma non parmi paradosso l' affermare che se volesse proprio stabilirsi una scala graduale di morbidità si dovrebbe caso mai dichiarare il sistema nervoso per certo non più predisposto, ma forse anche più resistente del muscolare, in quanto esso sa indefinitamente resistere senza apprezzabili modificazioni istologiche ad un processo morboso che induce invece gravi fatti irritativi, atrofici e degenerativi nel sistema muscolare e cioè proprio in un tessuto che per esperienza sappiamo assai resistente e talora persino quasi indifferente alle più gravi offese.

Appare quindi non foss' altro più probabile

l' ipotesi di *Knoblanch*, il quale in base al reperto delle « heller Muskelfasern » ed alle considerazioni che lo inducono a ritenere la loro presenza come espressione di anomalia e di arresto da sviluppo, invoca del pari anche l'usura funzionale, ma preparata nella sua esplicazione da una congenita predisposizione del sistema muscolare e non già del nervoso, nel quale concetto (a parte il significato biologico delle fibre pallide che è per ora ben lungi dall' esser chiarito) io non potrei che associarmi.

Bibliografia.

—

AUBERTIN et BORDET. Zentr. f. inn. Med. (Originalmitteilung, N. 40. S. 977, 1909. — BOOTH, Journ. of nerv. and ment. Disease, N. XI, pag. 690. 1908. — BOUDON. These de Paris, 1909. — CAPELLE. Munch. Med. Woch., N. 35, 1908. — CARRERAS e FURNARO, Il Tommasi, N. 15-16. 1908. — CHVOSTEK, Wien. Klin. Woch., N. 37, 908. — CSIKY. Deut Zeitsch. f. Nervench., H. 3-4, S. 175, 1909. — FRUGONI, Riv. Crit. di Clin. Med., N. 37, 38, 39, 1907 e Presse Médic., 1910. — GROCCO. Lez. Clin. Med., Vallardi. 1 Vol. — KLIPPEL et VILLARET, Archives Gén. de Med., 1906. — KNOBLAUCH. Frankfuster Zeitsch. f. Path., Bd. II, H. 1, 1908. — LEVI, Riv. Crit. di Clin. Med., N. 11-12. 1909. — MANDLEBAUM e CELLER, Journ. of exper. Med., aprile 1908. — MARINESCO. Sém. Med., N. 36, pag. 421, 1908. — MASSALONGO, Riv. Crit. di Clin. Med., N. 20, pag. 319, 1909. — MONFRED u. SKOP, Monatsch. f. Psych. u. Neurol., Bd. 24. H. 1. — NAZARI. Atti Soc. Ital. Patologia IV Riunione. pag. 108. 1908. — WIENER. Berl. Klin. Woch., Op 21-22. 1908.

Estratto dalla *Rivista critica di Clinica Medica*
Anno XI, 1910.

Firenze. 1910 — Società Tipografica Fiorentina, Via S. Gallo. 33.